

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-138427

(43)Date of publication of application : 22.06.1987

(51)Int. CI. A61K 31/41

// C07D249/14

(21)Application number : 60-277975 (71)Applicant : ADEKA ARGUS CHEM CO LTD  
NIPPON SHOKUBAI KAGAKU  
KOGYO CO LTD  
UNIV KYOTO

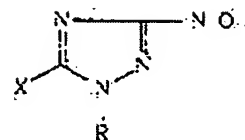
(22)Date of filing : 12.12.1985 (72)Inventor : KAGITANI TSUTOMU  
MINAGAWA MOTONOBU  
NAKAHARA YUTAKA  
KIMURA RIYOUJI  
TSUBAKIMOTO TSUNEO  
OSHIUMI RYOICHI  
SAKANO KOICHI

## (54) RADIOSENSITIZER

## (57)Abstract:

PURPOSE: A radiosensitizer, containing a specific 3-nitro-1,2,4-triazole compound as an active ingredient, capable of remarkably increasing the sensitivity of hypoxic cells to radiation and increasing the radiotherapeutic effect with low toxicity.

CONSTITUTION: A radiosensitizer containing a 3-nitro-1,2,4-triazole compound expressed by the formula {X is halogen, group expressed by the formula -CO-R1 [R1 is a group of -OR2 or -N(R3)R4]; R2 and R3 are H, alkyl, etc.; R4 is a group of R3, etc.; R is H, alkyl, hydroxyalkyl, etc.}. Examples of a specific compound include



2-(3'-nitro-5'-bromo-1',2',4'-triazol-1'-yl)acetic acid ethanolamide, etc. The

**RADIOSENSITIZER**

**Patent number:** JP62138427  
**Publication date:** 1987-06-22  
**Inventor:** KAGITANI TSUTOMU; others: 06  
**Applicant:** ADEKA ARGUS CHEM CO LTD; others: 02  
**Classification:**  
- **international:** A61K31/41  
- **europaen:**  
**Application number:** JP19850277975 19851212  
**Priority number(s):**

**Abstract of JP62138427**

**PURPOSE:**A radiosensitizer, containing a specific 3-nitro-1,2,4-triazole compound as an active ingredient, capable of remarkably increasing the sensitivity of hypoxic cells to radiation and increasing the radiotherapeutic effect with low toxicity.

**CONSTITUTION:**A radiosensitizer containing a 3-nitro-1,2,4-triazole compound expressed by the formula {X is halogen, group expressed by the formula -CO-R1 [R1 is a group of -OR2 or -N(R3)R4]; R2 and R3 are H, alkyl, etc.; R4 is a group of R3, etc.; R is H, alkyl, hydroxyalkyl, etc.}. Examples of a specific compound include 2-(3'-nitro-5'-bromo-1',2',4'-triazol-1'-yl)acetic acid ethanolamide, etc. The compound expressed by the formula is capable of promoting inactivation of intractable hypoxic cells present in malignant tumor by irradiation.

---

Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭62-138427

⑬ Int. Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 31/41  
// C 07 D 249/14

識別記号  
ADU

庁内整理番号  
6664-4C

⑭ 公開 昭和62年(1987)6月22日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全8頁)

⑮ 発明の名称 放射線増感剤

⑯ 特 願 昭60-277975

⑰ 出 願 昭60(1985)12月12日

⑱ 発 明 者 鍵 谷 勤 京都市左京区吉田神楽岡町3番地の16

⑲ 発 明 者 皆 川 源 信 越谷市七左町1-207-3

⑳ 発 明 者 中 原 豊 岩槻市南下新井406-71

㉑ 出 願 人 アデカ・アーガス化学 東京都荒川区東尾久8丁目4番1号  
株式会社㉒ 出 願 人 日本触媒化学工業株式 大阪市東区高麗橋5丁目1番地  
会社

㉓ 出 願 人 京 都 大 学

㉔ 代 理 人 山 口 剛 男

最終頁に続く

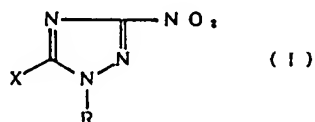
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

放射線増感剤

## 2. 特許請求の範囲

次の一般式(1)で表される3-ニトロ-1,2,4-  
トリアゾール化合物を活性成分として含有してな  
る、放射線増感剤。



(式中、Xはハロゲン原子または-CO-R<sub>1</sub>を示し、  
R<sub>1</sub>は-O-R<sub>2</sub>または-N(R<sub>3</sub>)R<sub>4</sub>を示し、R<sub>2</sub>は水素原子、  
アルキル基、ヒドロキシアルキル基、エーテル結  
合を有するアルキル基又はヒドロキシル基及びエ  
ーテル結合を有するアルキル基を示し、R<sub>3</sub>は水素  
原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、エ  
ーテル結合を有するアルキル基またはヒドロキシル  
基及びエーテル結合を有するアルキル基を示し、  
R<sub>4</sub>はR<sub>2</sub>で表される基、または-R<sub>5</sub>-N(R<sub>6</sub>)R<sub>7</sub>を示し、  
R<sub>5</sub>はアルキレン基を示し、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>はR<sub>2</sub>で表され

る基を示し、又、R<sub>2</sub>とR<sub>4</sub>又はR<sub>6</sub>とR<sub>7</sub>は互いに結合  
してアルキレン基またはオキサジアルキレン基を  
示してもよく、さらにR<sub>2</sub>とR<sub>6</sub>は互いに結合してアル  
キレン基を示してもよい。

Rは、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキ  
ル基、-CH<sub>2</sub>-CH-CH<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Yまたは  
R<sub>8</sub>-CO-R<sub>9</sub>を示し、R<sub>8</sub>はアルキレン基を示し、Yは  
ハロゲン原子、アシロキシ基、-O-R<sub>10</sub>又は-N(R<sub>11</sub>)  
-R<sub>12</sub>を示す。)

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は放射線増感剤に関し、詳しくは、特定  
のニトロトリアゾール化合物を活性成分として含  
有してなる、悪性腫瘍中に存在する増殖活性低酸  
素細胞の放射線照射による不活性化を促進する放  
射線増感剤に関する。

従来悪性腫瘍の治療法として、放射線治療法、  
外科治療法、化学治療法、免疫治療法等が用いら  
れており、なかでも放射線治療法は長年に渡って  
利用されている効果的な治療法である。

しかしながら、放射線治療によっても治癒しな

い場合のあること、及び一旦は治癒しても腫瘍が再発する場合のあることが問題とされている。

この原因として、腫瘍組織自身の持つ放射線抵抗性及び酸素が欠乏した放射線抵抗性の細胞が腫瘍中に存在すること等があげられる。事実、放射線照射実験において、酸素を排除した雰囲気中の細胞は、酸素共存下の細胞の2～3倍も放射線に対して抵抗力を有することが知られている。

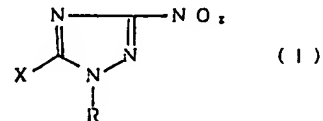
このような現状から、放射線に対する低酸素細胞の感受性を高める薬剤としての低酸素細胞増感剤は、放射線治療効果を向上させる極めて有効な手段としてその開発が強く要望されていた。

このような観点から、従来、いくつかの低酸素細胞増感剤が開発され、例えば、ニトロイミダゾール誘導体はその代表的なものとして知られている。

しかしながら、ニトロイミダゾール誘導体の代表的な化合物の一つであるミソニダゾールは動物移植腫瘍実験において無添加時の約2倍の増感効果を示すが、神経毒性を有するため大量投与が困

難であり、臨床応用可能な投与量で人体に適用した結果からは増感効果が認められていない。

本発明者等は、低毒性でより高い増感効果を奏する化合物を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、次の一般式(1)3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール化合物が低酸素細胞の放射線に対する感受性を著しく増加させ、放射線治療の効果を増大させ得ることを見出した。



(式中、Xはハロゲン原子または $-\text{CO}-\text{R}_1$ を示し、 $\text{R}_1$ は $-\text{O}-\text{R}_2$ または $-\text{N}(\text{R}_3)\text{R}_4$ を示し、 $\text{R}_2$ は水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、エーテル結合を有するアルキル基又はヒドロキシル基及びエーテル結合を有するアルキル基を示し、 $\text{R}_3$ は水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、エーテル結合を有するアルキル基またはヒドロキシル基及びエーテル結合を有するアルキル基を示し、 $\text{R}_4$ は $\text{R}_3$ で表される基、または $-\text{R}_5-\text{N}(\text{R}_6)\text{R}_7$ を示し、

$\text{R}_5$ はアルキレン基を示し、 $\text{R}_6$ 及び $\text{R}_7$ は $\text{R}_3$ で表される基を示し、又、 $\text{R}_3$ と $\text{R}_4$ 又は $\text{R}_6$ と $\text{R}_7$ は互いに結合してアルキレン基またはオキサジアルキレン基を示してもよく、さらに $\text{R}_3$ と $\text{R}_6$ は互いに結合してアルキレン基を示してもよい。

$\text{R}$ は、水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{Y}$ または $\text{R}_8-\text{CO}-\text{R}_9$ を示し、 $\text{R}_8$ はアルキレン基を示し、 $\text{Y}$ はハロゲン原子、アシロキシ基、 $-\text{O}-\text{R}_{10}$ 又は $-\text{N}(\text{R}_{11})-\text{R}_{12}$ を示す。)

以下、本発明の特定の置換基を有するニトロトリアゾール化合物について詳述する。

上記化合物において、アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二ブチル、アミル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、イソオクチル、2-エチルヘキシル等があげられ、ヒドロキシアルキル基としては、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル等があげられ、エーテル結合を有するアルキル基としては、メトキシエチル、エトキシエチル、ブ

トキシエチル、エトキシエトキシエチル等があげられ、ヒドロキシル及びエーテル結合を有するアルキル基としては、2-(2'-ヒドロキシエトキシ)エチル等があげられる。

アルキレン基としては、メチレン、エチレン、トリメチレン、1,2-プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、1,5-ヘキシレン、2,6-ヘプチレン、ヘキサメチレン等があげられる。

オキサジアルキレン基としては、オキサジエチレン等があげられる。

アシル基としては、アセチル、プロピオニル、ブチロイル、アクリロイル、メタクリロイル、ベンゾイル、トルオイル等があげられる。

従って、本発明の前記一般式で表される化合物としては、2-(3'-ニトロ-5'-ブromo-1',2',4'-トリアゾール-1'-イル)酢酸エタノールアミド、2-(3'-ニトロ-5'-ブromo-1',2',4'-トリアゾール-1'-イル)酢酸ジエタノールアミド、2-(3'-ニトロ-5'-ブromo-1',2',4'-トリアゾール-1'-イル)酢酸メトキシエチルアミド、1-(3'-メトキシ-2'-

ヒドロキシプロピル)-3-ニトロ-5-ブromo-1,2,4-  
 -トリアゾール、1-メチル-3-ニトロ-1,2,4-トリ  
 アゾール-5-カルボン酸メチル、3-ニトロ-1,2,  
 4-トリアゾール-5-カルボン酸メトキシエチルア  
 ミド、1-メトキシカルボニルメチル-3-ニトロ-1,  
 2,4-トリアゾール-5-カルボン酸メチル、1-(3'-  
 メトキシ-2'-ヒドロキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,  
 4-トリアゾール-5-カルボン酸メチル、1-メチル  
 -3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸  
 エタノールアミド、1-(2',3'-エポキシプロピル)  
 -3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸  
 エタノールアミド、1-(3'-メトキシ-2'-ヒドロキ  
 シプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-  
 カルボン酸エタノールアミド、1-(3'-アセトキシ  
 -2'-ヒドロキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリ  
 アゾール-5-カルボン酸エタノールアミド、1-(2'-  
 ヒドロキシエチル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾ  
 ール-5-カルボン酸エタノールアミド、1-(2'-ヒ  
 ドロキシエチルカルバモイルメチル)-3-ニトロ-1,  
 2,4-トリアゾール-5-カルボン酸エタノールアミ

ド、3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン  
 酸メトキシエチルアミド、1-メトキシカルボニル  
 メチル-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カル  
 ボン酸メトキシエチルアミド、1-(2'-ヒドロキシ  
 エチルカルバモイルメチル)-3-ニトロ-1,2,4-トリ  
 アゾール-5-カルボン酸メトキシエチルアミド、  
 1-(N,N-ビス(2'-ヒドロキシエチル)カルバモイ  
 ルメチル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-  
 カルボン酸メトキシエチルアミド、1-(3'-アジリ  
 ジノ-2'-ヒドロキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-  
 トリアゾール-5-カルボン酸メトキシエチルアミ  
 ド、1-(2'-ヒドロキシエチルカルバモイルエチル)  
 -3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸  
 メトキシエチルアミド、1-(ヒドロキシエトキシ  
 カルボニルメチル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾ  
 ール-5-カルボン酸メトキシエチルアミド、1-(エ  
 トキシエトキシカルボニルメチル)-3-ニトロ-1,2,  
 4-トリアゾール-5-カルボン酸メトキシエチルア  
 ミド、1-(ヒドロキシエトキシエトキシカルボニ  
 ルメチル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カ

ルボン酸メトキシエチルアミド、1-メチル-3-ニ  
 トロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸ジエタ  
 ノールアミド、1-メチル-3-ニトロ-1,2,4-トリ  
 アゾール-5-カルボン酸(2',3'-ジヒドロキシプロ  
 ピルアミド、1-(モルホリノカルボニルメチル)-  
 3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸  
 モルホリド、1-(アジリジノカルボニルメチル)-  
 3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸ア  
 ジリジド、1-(ビベリジノカルボニルメチル)-3-  
 ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸ビベ  
 リジド、1-(4'-メチルビベラジノカルボニルメチ  
 ル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン  
 酸(4'-メチルビベラジド)、1-(ジエチルカルバ  
 モイルメチル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール  
 -5-カルボン酸ジエチルアミド、1-(ジメチルア  
 ミノプロピルカルバモイルメチル)-3-ニトロ-1,2,  
 4-トリアゾール-5-カルボン酸ジメチルアミノプロ  
 ピルアミド、1-(モルホリノプロピルカルバモ  
 イルメチル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-  
 カルボン酸モルホリノプロピルアミド等があげら

れる。

又、これらの化合物がアミノ基を有する場合は  
 当然ながら酸付加塩であってもよく、この酸付加  
 塩を形成する酸としては、例えば、塩酸、臭化水  
 素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸及び酢酸、  
 プロピオン酸、シュウ酸、クエン酸、酒石酸、ア  
 ジピン酸、乳酸、p-トルエンスルホン酸等の有機  
 酸があげられる。

これらの化合物は、例えば、3-ニトロ-1,2,4-  
 トリアゾール-5-カルボン酸エステルまたはアマ  
 イド類とハロカルボン酸エステル、不飽和カルボ  
 ン酸エステルを反応させ、その後必要に応じてア  
 マイド化する方法；エビハロヒドリン類を反応さ  
 せ、その後必要に応じてカルボン酸、アミン類あ  
 るいはアルコール類を付加する方法；アルキレン  
 オキシドを付加し、その後必要に応じてアシル  
 化する方法等により製造することができる。

次に、本発明の化合物を具体的な製造例を記す  
 が、本発明はこれらの製造例によって限定される  
 ものではない。

## 製造例1

1-メトキシカルボニルメチル-3-ニトロ-1,2,4-  
トリアゾール-5-カルボン酸メチルの製造

3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸メチル1.1gをジメチルホルムアミド10mlに溶解し、水素化ナトリウム280mgを加え、室温で20分間攪拌した。その後ブロム酢酸メチル1.3gを加え、60~70℃で4時間攪拌した。減圧下に溶媒を溜去し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを溜去し、淡黄色油状の生成物1.1gを得た。

赤外分光分析の結果、1740 $\text{cm}^{-1}$ にエステルに基づく吸収があり、目的物であることを確認した。

元素分析	C %	H %	N %
計算値	34.4	3.28	23.0
実測値	34.2	3.26	23.3

## 製造例2

1-(ヒドロキシエチルカルバモイルメチル)-3-ニ  
トロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸エタノ  
ールアミドの製造

製造例1で得られた化合物530mgを2mlのジオ

元素分析	C %	H %	N %
計算値	33.5	4.19	32.6
実測値	33.8	4.20	32.3

## 製造例4

1-メトキシカルボニルメチル-3-ニトロ-1,2,4-  
トリアゾール-5-カルボン酸メトキシエチルアミ  
ドの製造

製造例3で得られた化合物1.25gを20mlのジメチルホルムアミドに溶解し、280mgの水素化ナトリウムを加え、15分間攪拌した。ブロム酢酸メチル1.3gを加え、60~70℃で2時間攪拌した。溶媒を溜去した後クロロホルムで抽出し、クロロホルムを溜去し、淡黄色油状の生成物1gを得た。

IR : 3350、1750、1690、1560、1320、1230及び1130  $\text{cm}^{-1}$

元素分析	C %	H %	N %
計算値	37.6	4.53	24.4
実測値	37.8	4.55	24.7

## 製造例5

1-(N,N-ビス(ヒドロキシエチル)カルバモイル

キサンの溶解し、モノエタノールアミン500mgを加え、70~80℃で2時間攪拌した。脱溶媒後、陽イオン交換樹脂(ダウ社製: Dowex 50w)で処理した後メタノール/ベンゼンより再結晶し、融点106~108℃の無色結晶を得た。

IR (KBr法) : 3350、3300、1670、1560、1530、1320 及び 1040  $\text{cm}^{-1}$

元素分析	C %	H %	N %
計算値	36.0	4.00	28.0
実測値	35.8	3.91	27.9

## 製造例3

3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸メ  
トキシエチルアミドの製造

3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸メチル1gを5mlのジオキサンの溶解し、メトキシエチルアミン1gを加え、40~50℃で2時間攪拌した。

過剰のアミン及び溶媒を溜去して、無色油状の生成物を得た。

IR : 3400、1650、1540 及び 1120  $\text{cm}^{-1}$

メチル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カ  
ルボン酸メトキシエチルアミドの製造

製造例4で得られた化合物530mgをジオキサン3mlに溶解し、ジエタノールアミン1gを加え70~80℃で2時間攪拌した。ジオキサンを溜去した後陽イオン交換樹脂(ダウ社製: Dowex 50w)で処理し、展開溶媒としてクロロホルム/メタノールを用い、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、無色油状の生成物380mgを得た。

IR : 3300~3450、1650、1550、1310、1120及び1070  $\text{cm}^{-1}$

元素分析	C %	H %	N %
計算値	40.0	5.56	23.3
実測値	40.4	5.48	23.1

## 製造例6

1-メチル-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カ  
ルボン酸ジエタノールアミドの製造

1-メチル-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸メチル470mgを3mlのジオキサンに溶解し、ジエタノールアミン300mgを加えた。60~

70℃で2時間攪拌した後ジオキサンを溜去し、イオン交換樹脂(ダウ社製: Dowex 50w)で処理した後メタノール/ベンゼンより再結晶し、融点111~113℃の無色固体の生成物を得た。

IR (KBr法): 3300、1660、1560、1310 及び 1040  $\text{cm}^{-1}$

元素分析	C %	H %	N %
計算値	37.1	5.02	27.0
実測値	37.4	5.10	26.8

## 製造例7

1-メチル-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸モノエタノールアミドの製造

ジエタノールアミンに代え、モノエタノールアミンを用いる他は、製造例6と同様にして、融点108~111℃の無色固体の生成物を得た。

IR (KBr法): 3450、3250、1690、1560、1310 及び 1080  $\text{cm}^{-1}$

元素分析	C %	H %	N %
計算値	33.5	4.19	32.6
実測値	33.1	4.12	32.9

濾過後、減圧下に濃縮し、残渣をクロロホルム/メタノールを展開溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、1.2gの無色油状の生成物を得た。

IR: 3400、1740、1560、1310、1240 及び 1050  $\text{cm}^{-1}$

元素分析	C %	H %	N %
計算値	36.9	4.62	21.5
実測値	36.4	4.75	21.7

## 製造例10

1-(3'-メトキシ-2'-ヒドロキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸エタノールアミドの製造

製造例9の化合物350mgをジオキサン5mlに溶解し、モノエタノールアミン500mgを加え、80~100℃で3時間攪拌した。ジオキサンを溜去し、陽イオン交換樹脂(ダウ社製: Dowex 50w)で処理し、クロロホルム/メタノールを展開溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、0.3gの無色油状の生成物を得た。

## 製造例8

1-メチル-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸-2,3-ジヒドロキシプロピルアミドの製造

ジエタノールアミンに代え、2,3-ジヒドロキシプロピルアミンを用いる他は、製造例6と同様にして、融点125~126℃の無色固体の生成物を得た。

IR (KBr法): 3350、1690、1560、1320 及び 1040  $\text{cm}^{-1}$

元素分析	C %	H %	N %
計算値	34.3	4.49	28.6
実測値	33.8	4.37	28.2

## 製造例9

1-(3'-メトキシ-2'-ヒドロキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸メチルの製造

3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸メチル2g、メチルグリシドール6ml及び無水炭酸カリウム0.2gをとり、80℃で20時間攪拌した。

IR: 3300~3400、1675、1555、1310、1120 及び 1060  $\text{cm}^{-1}$

元素分析	C %	H %	N %
計算値	37.4	5.19	24.2
実測値	37.1	5.12	23.9

## 製造例11

1-(3'-メトキシ-2'-ヒドロキシプロピル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸ジエタノールアミドの製造

モノエタノールアミンに代え、ジエタノールアミンを用いる他は製造例10と同様にして、無色油状の生成物を得た。

IR: 3250~3400、1670、1555、1320、1120 及び 1055  $\text{cm}^{-1}$

元素分析	C %	H %	N %
計算値	39.6	5.71	21.0
実測値	39.8	5.58	20.7

## 製造例12

1-(2'-ヒドロキシエチル)-3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸エタノールアミドの製造

3-ニトロ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸メチル3.0g、エチレンオキシド1.53g、ナトリウムメトホサイド0.1gをメタノール6mlに溶解し、50~55℃で1.5時間攪拌した。溶媒を溜去した後ベンゼンで洗浄し、無色固体の生成物1.94gを得た。

この生成物及びモノエタノールアミン0.62gをジオキサン10mlに溶解し、80~100℃で3時間攪拌した。ジオキサンを溜去し、陽イオン交換樹脂(ダウ社製: Dowex 50w)で処理した後、クロホルム/メタノールを展開溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、融点108~110℃の無色固体の生成物を得た。

IR: 3400、3250、1670、1555、1320 及び  
1060  $\text{cm}^{-1}$

元素分析	C %	H %	N %
計算値	34.3	4.49	28.6
実測値	34.0	4.55	28.8

本発明の上記化合物は放射線治療における増感剤として有用であり、その投与量は腫瘍の種類及

び化合物によっても異なるが、一般には、経口剤では20~10000 mg、注射剤では0.5~10000 mg、座剤では20~10000 mgであり、最適投与量は、症状に応じた医師の判断に基づき、放射線の種類、照射線量、照射分割度等に応じて決定される。

また、本発明の化合物の投与形態には特に制約はなく、担体として薬学分野で通常使用されるものが使用でき、この分野で慣用されている手段に従って調製される。

以下に、本発明化合物の放射線増感効果を具体的な実施例によって示す。

#### 実施例-1

V-79チャイニーズハムスター細胞における放射線増感効果をみるために、V-79細胞10万個をガラスシャーレに単層で培養しておき、対数相のV-79細胞を調製した。

所定濃度の供試化合物のメジウム溶液をシャーレに添加し、37℃で60分間静置した後、室温で密閉容器に入れ、窒素ガスを10分間流して酸素を排除し、1.6 Gy/分の線量率でX線を照射した。

得られた結果を第1表に示す。

#### 実施例-2

EMT-6腫瘍細胞 $10^5$ 個をBalb/C系雄マウス(8週令、一群4匹)の両足大腿皮下に接種した。腫瘍細胞接種後、腫瘍の大きさが直径1cm程に達した時点で供試化合物の生理食塩水溶液を腹腔内投与し(200mg/kg)、40分後に450rad/分でX線を照射し、照射5分後にマウスを殺した。

70%エタノールで全身滅菌した後に腫瘍部を切り取り、組織を細断しトリブシン22mlと混合し、50分間37℃で攪拌した。上澄み液を取り、細胞数を計測し、所定量を径5cmのプラスチックプレート上に撒き、メディウム5mlを加えた後炭酸ガス培養器で培養し、X線を照射していない細胞は9日後に、X線を照射した細胞は10日後に培養器から出し、メタノールで細胞を固定し、ギムザ染色液で細胞を染色し、生じたコロニー数を計測する。

X線を照射しない細胞をコントロールとし、生存率を測定した。その結果を表-2に示す。

照射後リン酸緩衝液で洗浄し、トリブシンで単細胞にした後、所定量を培養シャーレに入れ、メジウム5mlを加え37℃で7日間培養し、染色後に水洗し、生じたコロニー数を測定した。

比較として、化合物を含まないメジウム溶液だけを加え、窒素下で照射したもの及び空気存在下で照射したものについても試験を行った。

これらの数値より、細胞の生存率を計算し、照射線量に対する生存率の対数をプロットすると直線関係が得られる。

この直線と、生存率が1.0なる水平直線の交点を求めて誘導期間線量:  $D_q$  (Gy) を、直線の勾配から生存率を1/10に減少させるために必要な照射線量:  $D_{10}$  (Gy) を求めた。

また、細胞を99.9%不活性化するために必要な照射線量( $D_{0.1\%} = D_q + 3D_{10}$ )を求め、空气中照射の値( $D_{0.1\%}^{\text{air}}$ )との比( $D_{0.1\%}^{\text{N}_2}/D_{0.1\%}^{\text{air}}$ )及び窒素気流下照射の値との比( $D_{0.1\%}^{\text{N}_2}/D_{0.1\%}^{\text{air}}$ )を求め、それぞれ空気基準増感比(SARA数)及び窒素基準増感比( $N_2$ 基準SARA数)と定義した。